

## **Részletes jelentés**

Szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerformák tervezése és vizsgálata (OTKA T046908)

Az OTKA által támogatott kutatásainknak két fő iránya volt:

- 1) alapkutatások a megfelelő gyógyszerhordozók tervezésére, különböző segédanyagok kiválasztására és az előállítás paramétereinek optimalizálására,
- 2) Olyan gyakorlati megoldások keresése, amelyek a hatóanyag felszabadulását szabályozhatóvá teszik és a rendszerben foglalt hatóanyag biológiai használhatóságát növelik.

*Alapkutatásaink területéről a következő eredményeket emelem ki.*

- Kvantitatív módon jellemeztük a különféle polimerek nedvesedését és duzzadását a gélképző közegben, valamint a rosszul oldódó hatóanyagok nedvesedését a diszperzió-közeggel,
- Reológiai állandók és függvények segítségével jellemeztük a vizes közegű polimer térhálók szerkezetét és a kötések energiáját, valamint a rendszerek elasztikus és viszkózus jellegét, ill. nyírási érzékenységét,
- Kolloidikai és reológiai módszert dolgoztunk ki a polimer hordozókban a pórusok térfogatának és tekervényességének mennyiségi jellemzésére,
- Termoanalitikai módszerekkel meghatároztuk a vizes polimer térhálókban a vízvesztés kinetikáját és összetett emulziókban a külső és belső víz mennyiségét,
- Számos felületaktív anyagot vizsgálva meghatároztuk a mikroemulzió és mikroemulziós gél keletkezéséhez szükséges tenzid-kotenzid-olaj-víz arányát,
- Feltérképeztük az összetétel és az előállítás technológiájának hatását összetett emulziókból előállított mikropartikulák képződésére és tulajdonságaira,
- Meghatároztuk számos szilárd ható- és segédanyag felületi szabad-energiáját és összefüggést kerestünk a felületi szabadenergia és a szemcsésíthetőség valamint a préselhetőség között.

*Kutatásaink gyakorlati eredményei*

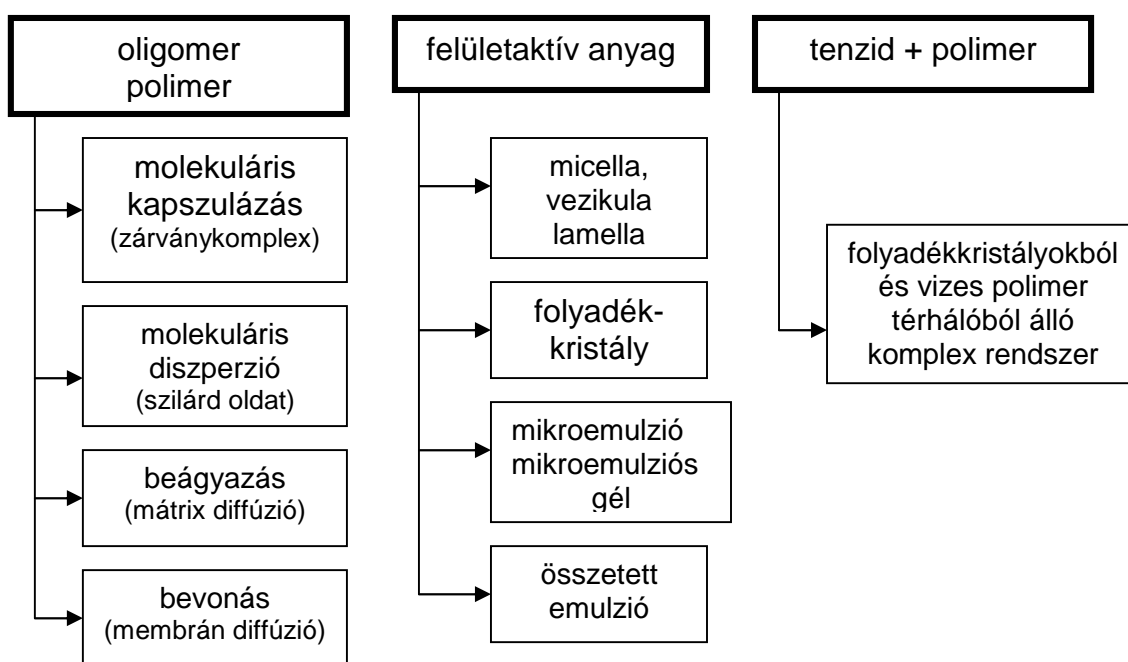
Alkalmazott kutatásaink eredményeit 4 csoportba soroljuk:

- 1) vízben rosszul oldódó hatóanyagon oldékonyságának növelése különböző technológiai megoldásokkal,
- 2) dermatológiai célra szolgáló gyógyszerformák (krémek, gélek, gél-emulziók) tulajdonságainak optimálása, a hatóanyag-felszabadulás programozása,
- 3) transzdermális gyógyszerbevitelre alkalmas mátrixok tervezése és vizsgálata,

4) Szilárd gyógyszerformák területén a szabályozott hatóanyag-leadás biztosítása.

### 1). Rossz vízdékonyságú hatóanyagok oldékonyságának és oldódási sebességének növelése

Összegyűjtöttük azokat a rossz vízdékonysággal rendelkező hatóanyagokat, melyeknek a terápiás felhasználása jelentős (piroxicam, tenoxicam, paracetamol, gemfibrozil, nifluminsav, ösztadiol, gesztoden, etonogestrel) és ezekből jobb oldékonysággal, nagyobb biológiai használatossággal rendelkező készítményeket formuláltunk. A sikerrel alkalmazott technológiai megoldások a következők voltak: molekuláris kapszulázás (ciklodextrines zárványkomplexek előállítása), szilárd oldat, ill diszperzió előállítása vízdékonny polimer oldószerrel, szolubilizálás (folyadékkristályos rendszer lipofil lamelláiban molekuláris diszperzió létrehozása), mikrokapszulázás. (ez utóbbi az oldékonyságot csak kis mértékben, az oldódási sebességet viszont jelentősen növelte). Ezeket a megoldásokat foglaltuk össze az 1. ábrán.

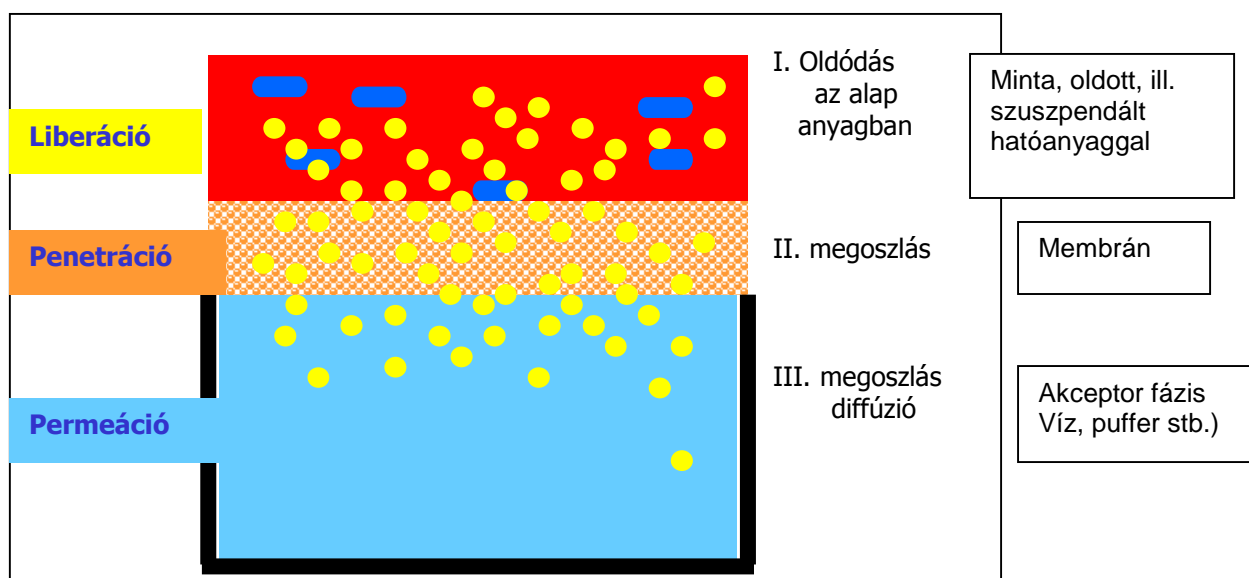


1. ábra Rossz vízdékonyságú szilárd hatóanyagok biohasználatosságának növelése és a hatóanyag kioldódásának szabályozása

### 2) Dermatológiai készítmények optimalizálása

Megállapítottuk, hogy egy dermatológiai készítmény biohasználatossága a hatóanyag felszabadulásával jellemezhető. A gyógyszer liberációjának in vitro modellezésére a Hanson féle vertikális diffúziós cellát alkalmaztuk, mely a hatóanyag

liberációját, penetrációját és permeációját is mérhetővé teszi. A folyamat vázlatát a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra Dermatológiai készítmények biológiai használhatósága (liberáció, penetráció és permeáció)

Fontosabb megállapításaink a következők:

- a hatóanyagok felszabadulása általában olyan hatványfüggvénnyel jellemezhető, amelynek exponense  $\sim 0,5$ , ebből az egyenletből számítható a liberáció sebességi állandója,
- hidrogélek (vizes közegű polimer térhálók) esetében a liberációt döntő mértékben meghatározza a polimer duzzadása és vízfelvétele, valamint a polimer láncok hajlékonysága és rendeződési hajlama,
- krémek (koherens emulziók) esetében a liberáció az interlemelláris és a töltővíz arányától függ. Minél több víz van a lamellák közé zárva, annál kisebb sebességű és annál hosszantartóbb lesz a hatóanyag felszabadulása.

### 3) *Transzdermális gyógyszerbevitelre alkalmas mátrixok tervezése és vizsgálata*

Számos hatóanyagot vontunk vizsgálataink körébe (trandolapril, piroxicam, ondansetron, terbinafin, flukonazol, metronidazol, fentanil, nandrolon-dekanoát, eperizon, tolperizon, ösztadiol, gesztodén, etonorgestrel) és azt találtuk, hogy egy összetett mátrix, amely mikroemulziós gélből és vízben jól oldódó polimerből áll,

alkalmas a felsorolt hatóanyagok bejuttatására a bőrön keresztül az általános keringésbe. (ezt a mátrixot szabadalmaztattuk).

#### *4) Szilárd gyógyszerformák területén a szabályozott hatóanyag-leadás biztosítása*

A szilárd gyógyszerformák tanulmányozásakor a szabad filmek, a pelletek és a tabletták, ill. bevont tabletták hatóanyag-leadását kutattuk.

- Vizsgálatainkhoz jól felhasználható volt a faktoriális kísérlettervezés és értékelés, ennek segítségével a segédanyagok mennyiségét, a technológiai paramétereket, ill. ezek kölcsönhatását számszerűsíteni tudtuk.
- Diltiazem-kloridból és tolperizon-kloridból szabályozott hatóanyag-leadású mikrorészecskéket állítottunk elő.
- Összehasonlítottuk a bevont szilárd részecskék, a kriodehidrációval előállított polimer-mátrixba ágyazott részecskék és a nem kezelt részecskék kioldódását.

#### *A munka folytatásával kapcsolatos terveink:*

A szabályozott hatóanyag-leadó rendszerek közül nagy perspektívát képviselnek a polimer mátrixok és térhálók, a folyadékkristályos rendszerek és mikroemulziók, valamint a mikro- és nanorészecskék.

A polimer mátrixok területén főként a biopolimereket kívánjuk részletesen vizsgálni. Összefüggést keresünk a polimer duzzadása, a folyadékmegkötés energetikája, a rendszer konzisztenciája és a hatóanyag liberációja között. Részletesen kívánjuk tanulmányozni az ígéretes gyógyszer-technológiai és biofarmáciai tulajdonságokkal rendelkező gél-emulziókat, melyeket felületaktív polimerekből, olajból és vízből állítunk elő.

A mikroemulziók területén az újabb, „bőrbarát” felületaktív anyagokból előállított folyadékkristályos és mikroemulziós rendszerek képződését, szerkezetét és gyógyszer-leadását kívánjuk vizsgálni.

A mikro és nanorészecskék nagy fajlagos felületük, viszonylag nagy oldódási sebességük és kellő stabilitásuk miatt lehetnek eredményes rendszerek a szabályozott hatóanyag-leadású kompozitok sorában.

Kísérleti eredményeink egy részéből még nem jelent meg publikáció. Több dolgozatunk van közlésre elfogadva, a lektorálás stádiumában, ill. az előkészítés fázisában.

*Közlésre előkészített és közlés alatt álló dolgozataink*

X-ray investigation of the role of the mixed emulsifier in the structure formation in o/w creams (Magdolna Kónya, Imre Dékány, István Erős), *Colloid and Polymer Sci*, közlésre elfogadva, megjelenés előtt

Új krém összetételek, mint nanorendszerek (Kónya Magdolna, Bohus Péter, Erős István), *Olaj-Szappan-Kozmetika*, közlésre elfogadva, megjelenés előtt

Investigation of the structure of coherent emulsion and diffusion of active agents from these systems (I. Erős, M. Kónya, I. Csóka, I. Dékány) *Langmuir*, elbírálás alatt

Rheological Characterization of Polymer Gels. Examination of flow and viscosity curves (F. J. Illyés, A. Blum, P. Sipos, E. Csányi, S. Srčić and I. Erős) *Pharm. Ind.* elbírálás alatt

Formation, rheology and biopharmaceutics of polymer networks (A. Blum, F. J. Illyés, I. Csóka, I. Erős) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* Elbírálás alatt

Transdermal drug delivery system from Trandolapril (P. Sipos, M.M. Sourbaji, Zs. Makai, R. Gáspár, Gy. Falkay, I. Erős) *Pharm. Research*, elküldés előtt

New drug delivery system. Gel-emulsion (M. Szűcs, Sz. Budai, P. Sipos, P. Szabó-Révész, I. Erős) *Eur. J. Pharmaceutics*, elküldés előtt

Rheological investigation of biopolymers (Zs. Makai, M. Szűcs, I. Erős) *Rheol Acta*, elküldés előtt

Szabályozott hatóanyagkioldódás szuszpenziókból. (M.M. Shourbaji, Sipos P., Szabó-Révész, P., Erős I.) *Acta Pharm. Hung.* elbírálás alatt

Controlled drug release from polymer matrices, cryosiccatés and coated particles. (Zs. Makai, K. Pintye –Hódi, J. Bajdik, P-Szabó-Révész, I. Erős) *Int J. Pharm.* elküldés előtt

*Költségtervtől való eltérés indoklása*

Költségtervünkben egy modern oszcillációs reométer beszerzését terveztük. E műszer a reológiai vizsgálatokhoz – mely csoportunk egyik fő profilja, és a programozott hatóanyag-leadó mátrixok tervezéséhez is elengedhetetlen adatokat szolgáltat – kiemelten fontos. Más forrásból sikerült ezt a készüléket beszerezni, így az erre tervezett összeget (5000 E Ft) egy kompresszor (a reométer működtetéséhez szükséges) és egy hengeres mérőberendezés (folyékony és

félszilárd rendszerek vizsgálatához optimális) beszerzésére fordítottuk. A készletbeszerzésből fennmaradó összeget a Hanson készülékhez új cellák beszerzésére és egy un. bőr- párolgás meghatározó készülék beszerzésére fordítottuk. A cellák a kioldódási vizsgálatokhoz, a bőr párolgást vizsgáló mérőműszer pedig a dermatológiai fejlesztési munkákhoz szükséges.